

**ADVANCED THERAPIES, TISSUE ENGINEERING,
CELLULE STAMINALI E PRODUZIONE IN GMP:
ASPETTI E PROBLEMATICHE**

**“STUDIO DI FATTIBILITA’ E COSTI
DELL’INFRASTRUTTURA PER TERAPIE AVANZATE”**

CTP Tecnologie di Processo è un’azienda certificata:



INTRODUZIONE

Le strutture per terapie avanzate comprendono numerosi sistemi critici:

- **Aree di “produzione”**
- **Aree di controllo qualità**
- **Aree di conservazione e stoccaggio**
- **Impianti tecnici**
- **Apparecchiature di processo,**

Sono dunque strutture complesse per le quali si deve considerare che...

- **I criteri progettuali sono mutuati dalle esperienze dell'industria farmaceutica**
- **E' necessario un adeguato progetto della struttura**
- **I costi possono essere importanti!**

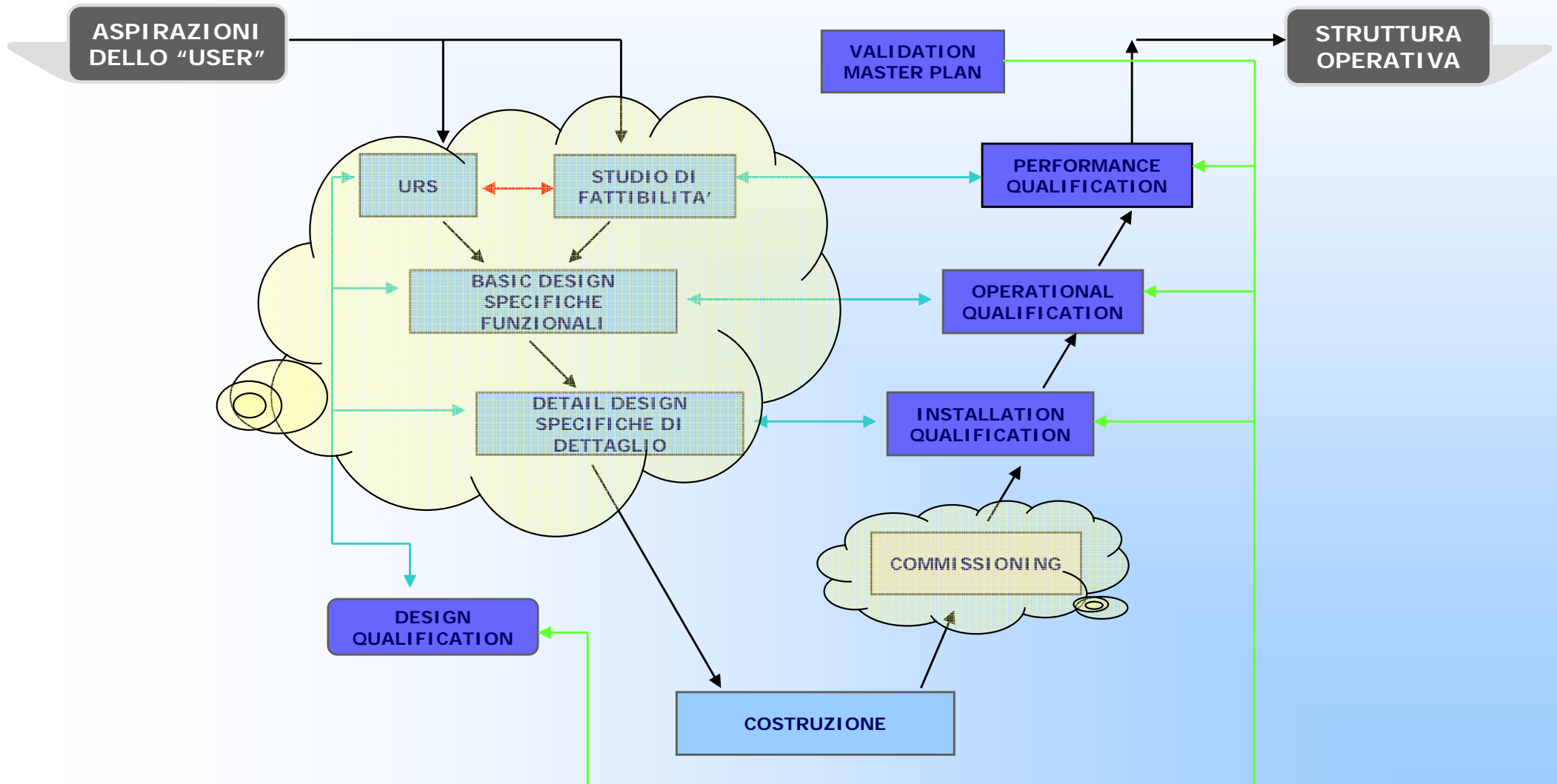
I CRITERI PROGETTUALI

- ASETTICITA' DELLA LAVORAZIONE tramite ...
 - Utilizzo di "cleanroom" per la lavorazione
 - Concetti di separazione e segregazione dei flussi
 - Impianti di trattamento aria adeguati

- CONTENIMENTO DI MATERIALI PERICOLOSI tramite ...
 - Classificazione "BL x " (PCL x) dove richiesto

- CONTROLLO DELLA STRUTTURA E DEGLI IMPIANTI tramite ...
 - Monitoraggio e registrazione dei dati critici
 - Manutenzione preventiva
 - Convalida

IL PROGETTO DELLA STRUTTURA



IL PROGETTO DELLA STRUTTURA:

Studio di fattibilità

E' di norma la prima "interpretazione" strutturata delle esigenze dello "user" in un documento progettuale, che le raccoglie, le analizza e le presenta in una serie di elaborati preliminari.

Lo studio di fattibilità viene sviluppato al fine di:

- Chiarire gli obiettivi del progetto
- Identificare le soluzioni progettuali di massima, in termini di layout, impianti tecnici ed apparecchiature
- Identificarne i costi principali (in maniera approssimativa)
- Proporre e valutare eventuali alternative progettuali
- Valutare i tempi di realizzazione e messa in servizio

Se i punti sopra sono già chiari questa fase può essere non necessaria.

IL PROGETTO DELLA STRUTTURA:

User's Requirements Specification (URS)

La URS è il documento(i) che definisce in maniera chiara e concisa ...

“what the User wants the system does”

La URS deve essere **condivisa** da tutte le funzioni coinvolte nel progetto!

La URS indica dei **requisiti** (verificabili), non impone soluzioni tecniche!

Tipicamente la URS di una struttura indicherà, tra l'altro....

- Le condizioni iniziali (es. vincoli architettonici, impianti esistenti,...)
- Le prestazioni che deve garantire (es. classificazioni, pressioni, ...)
- Le normative applicabili (es. EU GMP, farmacopea, ...)
- Le attività di verifica necessarie (es. test di accettazione, ...)

IL PROGETTO DELLA STRUTTURA:

Basic Design (Functional Specification)

Il progetto di base (Basic Design) è la prima stesura di un progetto che traduce i requisiti delle URS in una serie di soluzioni tecniche.

“A document or a group of documents describing the functions the system has to perform and the utilities that have to be available in order to satisfy the URS”

Il Basic Design è composto di una serie di elaborati volti ad ottenere una stima costi più precisa e poter effettuare le RdO, tra cui, ad es.:

- Planimetria del reparto, con indicazione di classi, pressioni, ecc.
- Layout dei flussi materiali e personali
- Schemi di processo (P&ID) di apparecchiature e impianti
- Specifiche funzionali per apparecchiature e servizi
- Room book, ...

IL PROGETTO DELLA STRUTTURA:

Detail Design

Il progetto esecutivo (Detail Design) è l'insieme dei documenti tecnici che specifica e definisce nel dettaglio gli aspetti necessari alla costruzione.

“A document or a group of documents describing the construction details and the installation specifications according which the system should be built”

Il Detail Design raccoglie gli elaborati che verranno distribuiti ai vari fornitori per l'acquisto (RdA), l'installazione, e la verifica degli impianti, delle strutture e delle apparecchiature. Comprende ad es.:

- Sketch costruttivi di apparecchi e tubazioni
- Schemi di impianti e quadri elettrici
- Computi metrici
- Diagrammi di Gantt per il completamento lavori, ...

IL PROGETTO DELLA STRUTTURA:

Commissioning

Il Commissioning è l'insieme delle attività che partono dal completamento dell'installazione meccanica di una struttura fino al suo rilascio allo "user".

Il Commissioning comprende molteplici attività "in campo", quali ad es.:

- Verifica della qualità dell'installazione fatta dai fornitori
- Verifica della conformità con specifiche e RdA
- Raccolta e verifica dei disegni "as built"
- Calibrazione della strumentazione
- Start-up degli impianti e delle apparecchiature
- Test funzionali ed operativi su macchine ed impianti
- Addestramento degli operatori
- ...

I COSTI INIZIALI DELLA STRUTTURA

Si elencano le principali categorie di costo iniziale per strutture in GMP:

- 1. Opere civili**
- 2. Strutture ed opere architettoniche**
- 3. Finiture per cleanroom e laboratori**
- 4. Impianti meccanici ed utilities**
- 5. Impianti elettrici e speciali**
- 6. Apparecchiature di processo ed arredi**
- 7. Servizi e consulenze**
- 8. Commissioning e convalida**
- 9. Costi vari**

Di seguito si forniscono degli esempi per le diverse categorie

I COSTI INIZIALI DELLA STRUTTURA

1. Opere civili

- Acquisto terreni o immobili
- Scavi
- Permessi ed autorizzazioni
- Preparazione ed allestimento cantiere
- ...

2. Strutture ed opere architettoniche

- Fondazioni
- Opere strutturali
- Realizzazione pareti esterne
- Finiture architettoniche esterne
- Demolizioni
- Realizzazione pareti, pavimenti e soffitti per uso generale
- ...

I COSTI INIZIALI DELLA STRUTTURA

3. Finiture per cleanroom e laboratori

- Pareti mobili e controsoffitti farmaceutici
- Rivestimenti in PVC di pareti e pavimenti
- Realizzazione visive
- Porte ed infissi
- Sigillature e sgusce

4. Impianti meccanici ed utilities

- Impianto di condizionamento (HVAC)
- Impianto antiincendio
- Gruppi frigoriferi, caldaie, generatori di vapore, ...
- Impianti idrico-sanitari
- Impianti di distribuzione gas tecnici
- Impianti di depolverazione / abbattimento
- ...

I COSTI INIZIALI DELLA STRUTTURA

5. Impianti elettrici e speciali

- Distribuzione elettrica generale
- Impianto illuminazione
- Interfoni, rete dati, telefonia, interblocchi porte
- Impianti di allarme e videosorveglianza
- Gruppi elettrogeni e UPS

6. Apparecchiature di processo ed arredi

- Cappe LAF, biohazard, chimiche
- Frigoriferi, congelatori, incubatori, ...
- Centrifughe, ultrafiltri, liofilizzatori, ...
- Serbatoi e reattori
- Sistemi di controllo e supervisione, monitoraggio ambientale
- Arredi tecnici laboratori
- Armedietti, panche, ecc.

I COSTI INIZIALI DELLA STRUTTURA

7. Servizi e consulenze

- Progettazione e servizi di ingegneria
- Consulenze di processo / regolatorie / finanziarie
- Direzione lavori, sicurezza, project managing

8. Commissioning e convalide

- Costi di servizi per Start-up e commissioning
- Materiali di consumo, ricambi per avviamenti, ...
- Costi di servizi per esecuzione convalide
- Materiali per convalide (piastre, indicatori biologici, consumabili)
- Costi per analisi esterne

9. Costi vari

- Imprevisti
- Costi per capitale
- Inflazione, ...

I COSTI TOTALI: Life Cycle Cost

Una struttura operativa e funzionante presenta anche costi futuri, quali:

- A. Costi futuri generali (non ricorrenti)**
- B. Costi operativi e manutentivi (ricorrenti)**

Questi costi possono essere molto importanti ed è opportuno prenderli in debita considerazione tramite uno studio del **Life Cycle Cost** del sistema, ovvero dei costi iniziali e futuri associati all'investimento.

Esempi di **costi futuri generali** possono essere:

- Sostituzione filtri impianto HVAC
- Sostituzione o riparazione apparecchiature danneggiate
- Ripristino finiture danneggiate (es pavimento)

I COSTI TOTALI: Life Cycle Cost

Esempi di **costi operativi e manutentivi** possono essere:

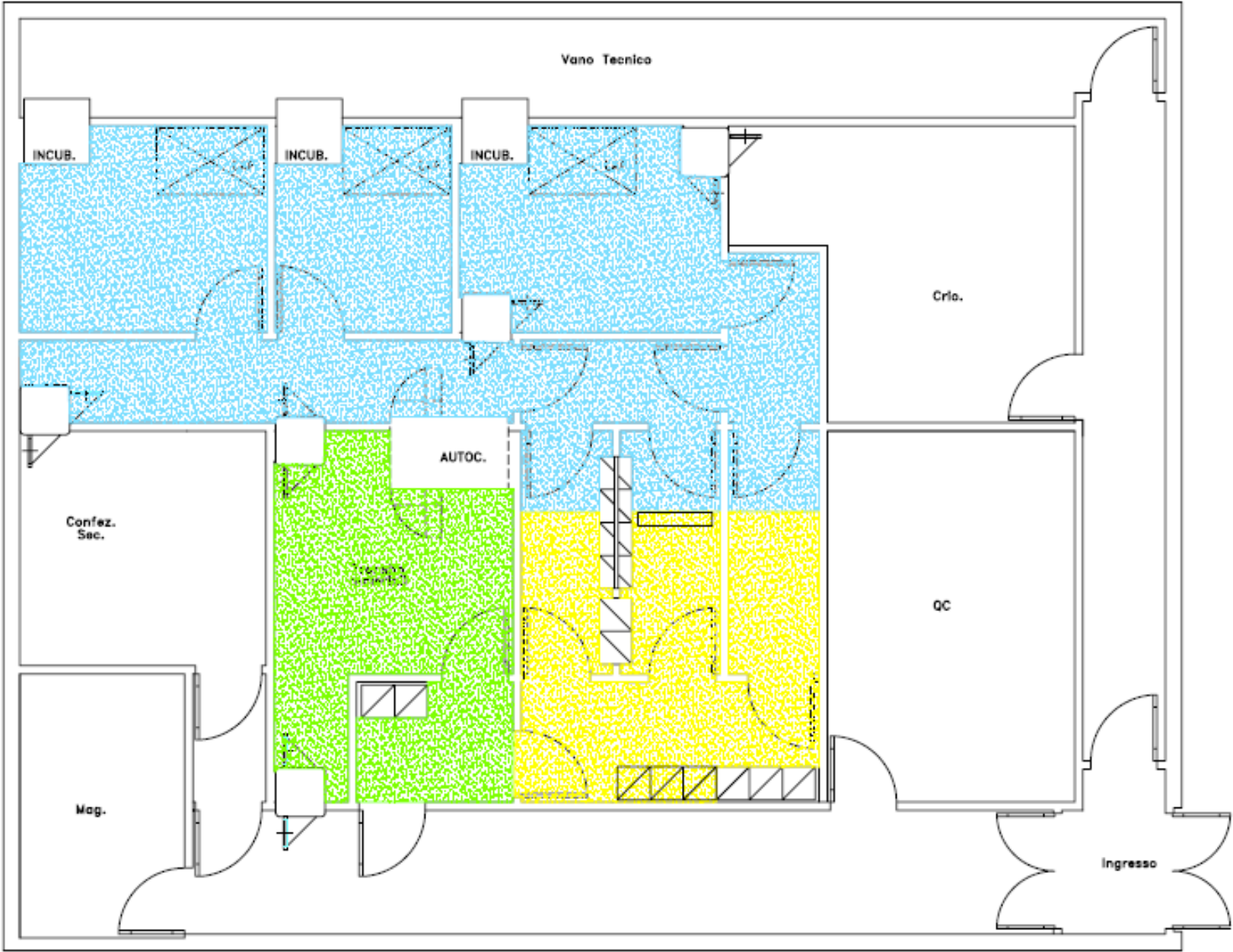
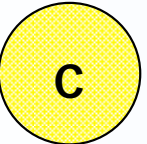
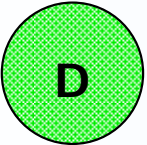
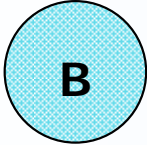
- Energia elettrica
- Fluidi per riscaldamento / raffreddamento
- Gas tecnici
- Materiali consumabili associati alla produzione (vestizione!)
- Materiali consumabili associati ad assicurazione qualità (campionamenti ambientali, sanitizzanti, analisi, ...)
- Riquadrifiche periodiche e calibrazioni
- Costi per manutenzione periodica
- Costi per smaltimento rifiuti
- Costi del personale

CASE STUDY: Esempio di cell factory

A titolo puramente esemplificativo si consideri una *Cell Factory*, da realizzare in un edificio esistente senza vincoli particolari, costituita da:

- N.2 locali di manipolazione/espansione cellule, in classe B, dotati di cappa biohazard in classe A, incubatori, arredi
- N.1 locale quarantena, in classe B, dotazioni come sopra
- N.1 locale transito materiali, in classe D, dotato di pass through boxes, autoclave, zona lavaggio materiali
- Spogliatoi ad airlock adeguati all'accesso alle varie classi
- Locale confezionamento secondario
- Locale crioconservazione, con frigoriferi, congelatori, ecc.
- Locale controllo qualità, dotato di cappe, incubatori, banchi, ...
- Locale magazzino materie prime e consumabili

CLASSI



CASE STUDY: costi budget per cell factory

Rif.	SubRif.	Descrizione	Importo (€)
1	1	Permessi, autorizzazioni, allestimento cantiere	5.000,00
	Totale 1) Opere Civili		5.000,00
2	1	Demolizioni	3.000,00
	2	Opere murarie a supporto della cleanroom	5.000,00
	3	Preparazione massetti per PVC	4.000,00
	4	Finiture generiche (aree non classificate, 100 mq)	45.000,00
	Totale 2) Strutture ed opere architettoniche		57.000,00
3	1	Realizzazione finiture cleanroom (100 mq circa), incluso pareti, sgusce, soffitti, porte, visive, ...	120.000,00
	2	Pavimenti in PVC posato	8.000,00
	3	Pass-through box completi	20.000,00
	Totale 3) Finiture per cleanroom		148.000,00

CASE STUDY: costi budget per cell factory

Rif.	SubRif.	Descrizione	Importo (€)
4	1	Impianto HVAC per aree classificate e non	110.000,00
	2	Allacciamenti ad utilities esterne (acqua, vapore)	10.000,00
	3	Strumentazione e regolazione HVAC	25.000,00
	4	Impianto antincendio	10.000,00
	5	Impianto distribuzione gas tecnici	25.000,00
	6	Impianto idrico sanitario e scarichi	5.000,00
	Totale 4) Impianti meccanici ed utilities		
5	1	Impianti elettrici (FM, illuminazione, prese, ...)	75.000,00
	2	Impianti speciali (interfoni, interblocchi, accessi)	15.000,00
	3	Allacciamento a cabina di distribuzione	10.000,00
	Totale 5) Impianti elettrici e speciali		

CASE STUDY: costi budget per cell factory

Rif.	SubRif.	Descrizione	Importo (€)
6	1	Cappe biohazard (n.5)	40.000,00
	2	Incubatori (n.6)	50.000,00
	3	Frigoriferi, congelatori, ecc.	15.000,00
	4	Sistema di monitoraggio parametri ambientali	30.000,00
	5	Sistema di monitoraggio particellare continuo	80.000,00
	6	Arredi cleanroom	15.000,00
	7	Arredi e predisposizioni laboratorio QC	5.000,00
	8	Autoclave doppia porta (sterilizzazione a vapore)	55.000,00
	Totale 6) Apparecchiature di processo ed arredi		
Totale 1+2+3+4+5+6) Costo realizzazione struttura			785.000,00

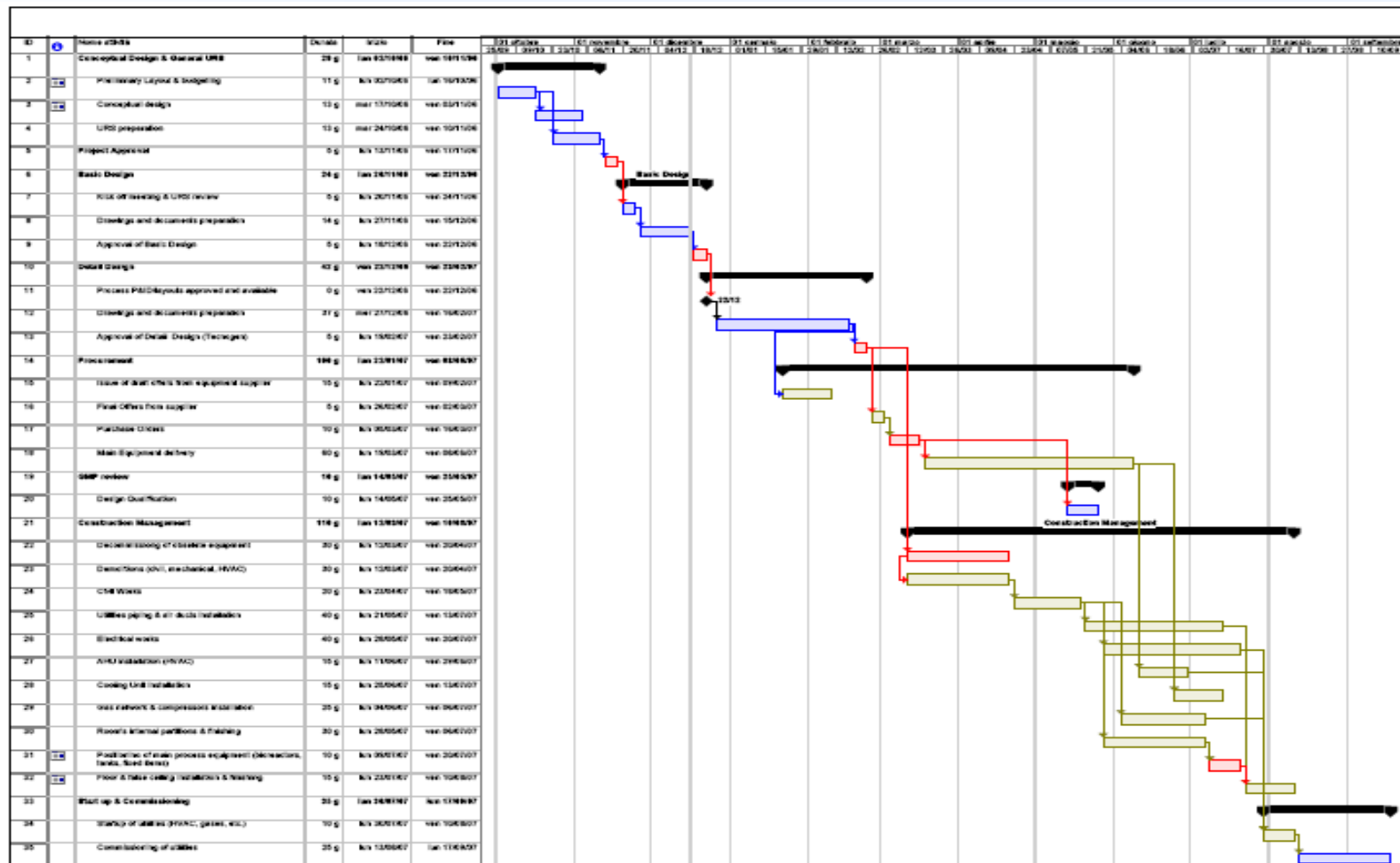
CASE STUDY: costi budget per cell factory

I costi dei servizi e delle attività a supporto di un progetto sono stimabili, in prima approssimazione, in percentuale rispetto al costo della struttura (costo della realizzazione, acquisto ed installazione). Questi costi sono comunque dipendenti da molti fattori caratteristici del singolo progetto.

Costo realizzazione / installazione struttura	100
Ingegneria e progettazione	5 ÷ 10
Direzione lavori, Project management	1 ÷ 4
Start up & Commissioning	2 ÷ 5
Qualifiche e Convalide	5 ÷ 15
Imprevisti, extra costi, variazioni	5 ÷ 10
Totale	119 ÷ 144

CASE STUDY: Esempio di cell factory

I tempi devono essere stimati caso per caso in fase di progetto e controllati!



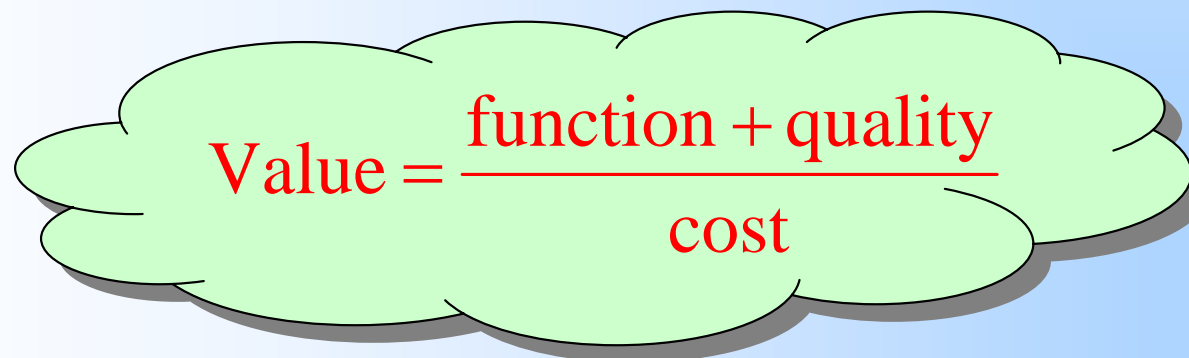
OTTIMIZZAZIONE DEI COSTI

In alcuni casi è importante valutare, già dalle prime fasi del progetto, l'impatto di scelte alternative sui costi e sull'operabilità del sistema (tipico esempio la scelta tra isolatori e cleanroom per test di sterilità).

In casi semplici può essere effettuata una analisi costi / benefici.

In casi più complessi (es. realizzazione di "facility" di nuova costruzione) si può ricorrere a tecniche più strutturate, quali la **Value Engineering**.

Questa tecnica **ottimizza il valore** di un sistema, valutando l'impatto di alternative di progetto sulla funzionalità, sui costi, e sulla qualità.


$$\text{Value} = \frac{\text{function} + \text{quality}}{\text{cost}}$$

OTTIMIZZAZIONE DEI COSTI

Cost/Worth Model Value Engineering Study					Legend:		Project:	
					Actual/Estimated	Areas	Location:	
					VE Target (Worth)		Date:	
							Currency: Euro	
Construction	Engineering	Validation	Contingency (+5%)	Construction TOTAL				
A=a1+b1+c1+d1+e1	x1	y1	z1	A+x1+y1+z1				
T=a2+a2+c2+d2+e2	x2	y2	z2	T+x2+y2+z2				
BUILDING FINISH	PROCESS EQUIP. & PLANTS	PROCESS UTILITIES	BUILDING UTILITIES	ELECTRICAL & INSTRUMENTS				
a1 = sum (a1-i)	b1 = sum (b1-i)	c1 = sum (c1-i)	d1 = sum (d1-i)	e1 = sum (e1-i)				
a2 = sum (a2-i)	b2 = sum (b2-i)	c2 = sum (c2-i)	d2 = sum (d2-i)	e2 = sum (e2-i)				
Foundations & metal structures	Analyt. Chemistry - Equipment-	WFI Gener. & Distribution	Heating / Cooling Water	Electrical works				
a-1	b1-1	c1-1	d1-1	e1-1				
a-1	b2-1	c2-1	d2-1	e2-1				
Finish of building 'A' process area	CS & CMP Dpt. -Equipment-	PW Gener. & Distribution	Steam & Condensate	Control System for process plant				
a-2	b1-2	c1-2	d1-2	e1-2				
a-2	b2-2	c2-2	d2-2	e2-2				
Finish of building 'C' laboratory	Oral Delivery Dpt. - Equipment-	Clean Steam Distribution	Compressed air & Vacuum system	Process plant instrumentation				
a-3	b1-3	c1-3	d1-3	e1-3				
a-3	b2-3	c2-3	d2-3	e2-3				
Finish of building 'D' laboratory	Other Equipment & Plants	Process Utilities Generation	Nitrogen & Other Gases distribution					
a1-4	b1-4	c1-4	d1-4					
a2-4	b2-4	c2-4	d2-4					
	Process Plants: Conjugated area	HVAC System	Blowdown & Vents					
	b1-5	c1-5	d1-5					
	b2-5	c2-5	d2-5					
	Process Plants: Polypeptide area		Liquid Wastes collect/treatment					
	b1-6		d1-6					
	b2-6		d2-6					

Legend:

Actual/Estimated	Areas
VE Target (Worth)	

OTTIMIZZAZIONE DEI COSTI

DEVELOPMENT PHASE - LIFE CYCLE COST (Present Worth Method)

PROJECT: PROPOSAL No.:		DOM		Original Design		Alternative: W6		Date:	
PROJECT LIFE CYCLE (years)		W6		HVAC with HEPA filters inside every air handling unit		HVAC without HEPA filters inside air handling unit		apr '03	
DISCOUNT RATE (percent)		10						Sheet no. 4 of 15	
		6,00%							
Capital Cost				Estimated	PW	Estimated	PW	Notes & Comments	
A) UTA Filters cost (installed)				€76.000,00	€76.000,00	-	-		
B) Instruments for filters monitoring				€5.000,00	€5.000,00	-	-		
C) UTA Fan cost (total)				€25.000,00	€25.000,00	€20.000,00	€20.000,00	The fan is bigger for original design	
D)									
Other Initial Costs									
E) Initial integrity verification of UTA filters				€1.500,00	€1.500,00	-	-		
F)									
Total Initial Cost Impact (IC)					€107.500,00		€20.000,00		
Initial Cost PW Savings							€87.500,00		
Replacement/Salvage Costs			Year	Factor					
G) UTA filters replacement			3	0,839	€76.000,00	€63.764,00	-	Replacement of all the UTA filters	
H) UTA filters replacement			6	0,665	€76.000,00	€50.540,00	-	after 3 and 6 years of operation.	
I)									
L) Salvage (neg. cash flow)			10	0,558	-€6.000,00	-€3.348,00	-€4.500,00	-€2.511,00	Salvage based on 15% depreciation
Total Replacement/Salvage PW Costs						€110.956,00		-€2.511,00	per year (only fans & instruments).
Operation/Maintenance Annual Costs			Escl. %	Factor					
M) Integrity verification UTA filters			-	7,360	€1.500,00	€11.040,00	-		Annual UTA filters verification.
N) Replacement of terminal HEPA			-	7,360	-		€13.000,00	€95.680,00	Assumed to replace 30% of rooms
O) -					-		-		filters / year for alternate W6 only.
P) Fan operation cost (energy)				7,360	€40.000,00	€294.400,00	€32.000,00	€235.520,00	Total annual energy consumption.
Q) Instruments calibration/maintenance				7,360	€1.000,00	€7.360,00	-		Assumed operation 4000 hour/year
Total Operation/Maintenance (PW) Costs						€312.800,00		€331.200,00	
Total Present Worth Life Cycle Costs						€531.256,00		€348.689,00	Legend:
Life Cycle (PW) Savings								€182.567,00	PW - Present Worth
PW Savings %								34,37%	PWA - Present Worth of Annuity

OTTIMIZZAZIONE DEI COSTI

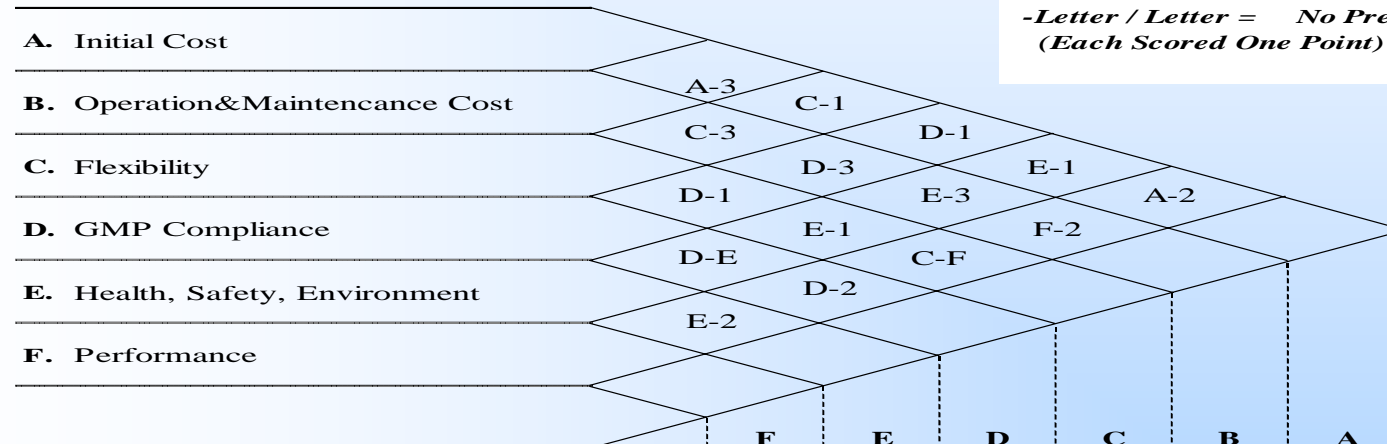
WEIGHTED EVALUATION

IDEA CATEGORY: PROCESS EQUIPMENTS, PLANTS & UTILITIES

Criteria Criteria Scoring Matrix

How Important:

4 - Major Preference
3 - Above Average Preference
2 - Average Preference
1 - Slight Preference
-Letter / Letter = No Preference
(Each Scored One Point)



Analysis Matrix Alternatives		Raw Score							Total
		F	E	D	C	B	A		
	Weight of Importance (0 - 10)	3	8	8	5	0	5		
		4	10	10	6	1	6		
O	HEPA filters both inside the air handler and on the air delivery terminal to each GMP room	Idea Rank *	3	3	4	4	2	2	120
		Rank x Weight	12	30	40	24	2	12	
W6	HEPA filters only on the air delivery terminal to the GMP rooms (delete HEPA filters inside air handlers)	Idea Rank *	3	3	3	3	4	5	124
		Rank x Weight	12	30	30	18	4	30	

*: RANKINGS: 5 -Excellent 4 -Very Good 3 -Good 2 -Fair 1 -Poor

grazie per l'attenzione